

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СТАНОМ МІКРОГЕМОДИНАМІКИ ТА ЦИТОКИНОВИМ ПРОФІЛЕМ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Шаповалова І.О.

Луганський державний медичний університет

Шаповалова І.О. Взаємозв'язок між станом мікрогемодинаміки та цитокиновим профілем крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 150-153.

Вивчено функціональні та морфологічні показники мікрогемодинаміки та цитокиновий профіль крові у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням. Встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікрогемодинаміки за показником КІзаг. та концентрацією ФНПа у крові ($r=+0,692$) і між КІзаг. та рівнем ІЛ-1 β ($r=+0,685$), що свідчить про наявність взаємозалежності мікроциркуляторних та імунних порушень у обстежених хворих.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, патогенез, мікрогемодинаміка, цитокини, кореляція.

Шаповалова І.А. Взаимосвязь между состоянием микрогемодинамики и цитокиновым профилем крови больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением // Украинский морфологический альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 150-153.

Изучены функциональные и морфологические показатели микрогемодинамики и цитокиновый профиль крови у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и ожирением. Установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между степенью количественных изменений микрогемодинамики по показателю КИОбщ и концентрацией ФНПа ($r=+0,692$) и между КИОбщ и уровнем ІЛ-1 β ($r=+0,685$), что свидетельствует о наличии взаимосвязимости микроциркуляторных и иммунных нарушений у обследованных больных.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, патогенез, микрогемодинамика, цитокины, корреляция.

Shapovalova I.O. Correlation of state microhaemodynamic with cytokines profile of blood patients with the chronic toxic hepatitis connected connected with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 150-153.

Functional and morphological indexes of microhaemodynamic at patients with the chronic toxic hepatitis connected with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity are trained. Direct correlative intercommunication is set between the degree of quantitative changes of microhaemodynamic (KI) and TNF α ($r=+0,692$) and between KI and the ІЛ-1 β ($r=+0,685$).

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, microhaemodynamic, cytokine, correlation.

Вступ. Печінка є одним з найкрупніших внутрішніх органів, що беруть участь в гомеостазі, контролює безліч обмінних процесів, у тому числі і метаболізм речовин, що поступають ззовні. Саме властива печінці детоксикаційна функція робить її основною мішенню ураження токсинами [1]. Тому велика розповсюдженість захворюваності на хронічні токсичні гепатити (ХТГ) [11] обумовлена несприятливим екологічним станом та значним забрудненням довкілля токсичними агентами (ксенобіотиками), погіршенням здоров'я населення, що вимушене з приводу хронічних захворювань тривалий час приймати різноманітні ліки, більшість з яких по своїй суті є ксенобіотиками [1,9,17]. Останнім часом в терапевтичній практиці все частіше зустрічається поєднання ураження декількох органів та навіть систем, що пов'язані спільними патогенетичними механізмами [5], зокрема хронічні ураження печінки, в тому числі ХТГ, поєднуються з запальними процесами жовчного міхура та жов-

човивідних шляхів, зокрема з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) [2,18]. Водночас ожиріння (Ож), яке багато дослідників вважають пандемією ХХІ сторіччя [14,19] часто супроводжує перебіг патології гепатобілярної системи (ГБС) [8,12]. Відомо, що важливу роль у патогенезі хронічних уражень ГБС відіграють порушення з боку мікроциркуляторного русла (МЦР), які сприяють зменшенню об'єму перфузії артеріальною кров'ю органів та тканин, в тому числі печінки [7,13]. Водночас у розвитку хронічних запальних процесів печінці бере участь цитокинова ланка імунної відповіді [3,4]. Раніше нами встановлені суттєві порушення мікрогемодинаміки у хворих на поєдану патологію ГБС у вигляді ХТГ в сполученні з ХНХ та ожирінням та їх зв'язок з накопиченням продуктів ліпопероксидації у крові [16]. Тому вважаємо перспективним вивчення взаємозв'язку функціональних та морфологічних показників у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та ожирінням, з цитокиновим профілем крові з ме-

тою поглиблення відомостей щодо патогенетичних механізмів коморбідної патології та подальшої корекції виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент тем НДР: «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням» (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою дослідження було вивчення взаємозв'язку між станом мікрогемодинаміки та цитокіновим профілем крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 45 хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, віком від 18 до 58 років. Діагноз встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. Усі хворі отримували терапію традиційними гепатопротекторами (есенціале Н, карсіл). Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з вираховуванням коефіцієнту де Рітіса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужна фосфатаза - ЛФ та гамаглутамілтранспептидаза - ГГТП), показника тимолової проби, рівню холестерину та \square -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами.

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували фотоцілінну лампу ЩЛ-2М для біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) [15]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних змін з боку МЦР розраховували індекси судинних (КІ₁), внутрішньосудинних (КІ₂), позасудинних (периваскулярних) (КІ₃) пору-

шень, та загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{\text{заг.}} = KI_1 + KI_2 + KI_3$ [10].

Перше обстеження здійснювали, як правило, в період загострення та клінічної манифестації ХТГ та ХНХ до початку лікування, друге – через 2 тижня, третє – через місяць та четверте – через 2 місяця від початку лікування. Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 1000 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [6].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування хворі на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підбер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3 - 4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались підвищенням тимолової проби, помірною гіпербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і \square -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів – ГГТП і ЛФ.

При аналізі отриманих даних морфологічних і функціональних показників МЦР було встановлено, що до початку лікувальних заходів у пацієнтів, що знаходилися під спостереженням, виявлені порушення мікрогемодинаміки, які охоплювали всі відділи МЦР – судинний, внутрішньосудинний та паравасальний.

При зіставленні динаміки інтегрального показника КІ_{заг.}, який кількісно відображає стан мікрогемодинаміки, з концентрацією прозапальних ЦК ФНП α ПЛ-1 β та протизапальною. нами встановлено важливу патогенетичну роль дисбалансу ЦП, зокрема ФНП α , ПЛ-1 β та ПЛ-4, у формуванні та збереженні порушень з боку МЦР (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка показника КІ_{заг.} та вмісту ЦК у крові хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож (М \pm m)

Період обстеження	КІ _{заг.}	Концентрація ЦК у крові хворих (нг/мл)				
		ФНП α	ПЛ-1 β	ПЛ-4	ПЛ-1 β /ПЛ-4	ФНП α /ПЛ-4
В період загострення	17,4 \pm 0,4 P<0,001	70,7 \pm 3,2 P<0,001	44,6 \pm 1,7 P<0,001	55,7 \pm 1,2 P<0,05	0,8 \pm 0,04 P<0,001	1,27 \pm 0,05 P<0,05
Через 2 тижні	12,1 \pm 0,18 P<0,001	60,2 \pm 2,9 P<0,001	35,6 \pm 2,1 P<0,001	48,1 \pm 1,7 P>0,05	0,79 \pm 0,03 P<0,001	1,25 \pm 0,05 P<0,05
Через 1 місяць	7,2 \pm 0,17 P<0,001	48,7 \pm 3,8 P<0,05	26,9 \pm 2,8 P<0,05	46,7 \pm 2,1 P>0,1	0,66 \pm 0,03 P<0,05	1,0 \pm 0,03 P=0,05
Через 2 місяці	6,7 \pm 0,16 P<0,01	45,7 \pm 2,6 P>0,05	22,5 \pm 2,2 P>0,05	47,3 \pm 1,8 P>0,1	0,59 \pm 0,03 P<0,05	0,97 \pm 0,04 P>0,05
Норма	3,5 \pm 0,2	39,6 \pm 2,2	18,8 \pm 1,2	47,2 \pm 1,6	0,4 \pm 0,03	0,84 \pm 0,04

Примітка: показник P підрахований стосовно норми.

З таблиці 1 видно, що до початку лікування (в розпал клінічних проявів загострення ХНХ) в обстежених хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ

та Ож, мало місце суттєве підвищення концентрації у крові хворих прозапальних ЦК: ФНП α в 1,8 рази (P<0,001) та ПЛ-1 β – в 2,4 рази (P<0,001)

стосовно відповідних показників норми, вміст протизапального ІЛ-4 у крові також помірно підвищувався в 1,2 рази ($P<0,05$), кратність індексу ІЛ-1 β /ІЛ-4 був збільшено в 2 рази ($P<0,001$), коефіцієнт ФНП α /ІЛ-4 був збільшений в 1,5 рази відносно норми ($P<0,05$). Водночас показник КІ_{заг.} у цей період обстеження був в 5 разів вище норми ($P<0,001$).

При повторному обстеженні через 2 тижні з моменту початку лікування вміст ФНП α у крові знизився в середньому в 1,2 рази стосовно вихідного показника та досягнув при цьому ($60,2\pm 2,9$) пг/мл, що було, однак, в 1,5 рази вище норми ($P<0,05$). За цей же період концентрація ІЛ-1 β у крові знизилася в середньому в 1,26 рази та була при цьому в 1,9 рази вище норми ($P<0,001$). Концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 мала знижувалася лише в 1,16 рази та відповідала при цьому верхньої межі норми ($P>0,05$) (рис.1).

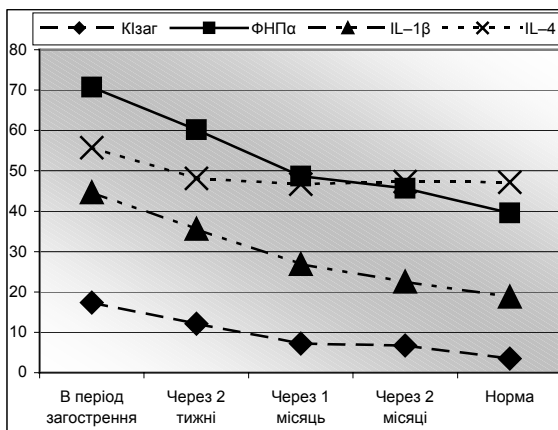


Рис. 1. Взаємозв'язок показника КІ_{заг.} та ЦК у крові хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож.

Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, були вірогідно збільшені в цей період обстеження стосовно норми: ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 2 рази ($P<0,01$), ФНП α /ІЛ-4 – в 1,6 рази ($P<0,05$). Показник КІ_{заг.} у цей період обстеження був в 3,5 рази вище норми ($P<0,001$) та в 1,43 рази знизився відносно вихідного рівня ($P<0,001$) (рис.2).

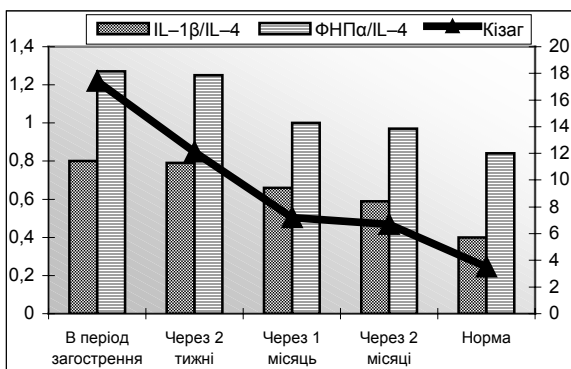


Рис. 2. Взаємозв'язок показника КІ_{заг.} та індексів, що відображають співвідношення між ЦК з про та протизапальною активністю, у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож.

Через 1 місяць з початку лікування у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож, відмічено зниження стосовно вихідного рівня концентрації ФНП α у сироватці крові в середньому в 1,45 рази – до ($48,7\pm 3,8$) пг/мл, що було в 1,23 рази вище норми ($P<0,05$) та ІЛ-1 β – в 1,68 рази – до ($26,9\pm 2,8$) пг/мл, що в 1,43 рази вище норми ($P<0,05$). Концентрація ІЛ-4 в цей період обстеження повністю нормалізувалася ($P>0,1$). Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю, були вірогідно вище норми: ІЛ-1 β /ІЛ-4 – в 1,65 рази ($P<0,05$), ФНП α /ІЛ-4 – в 1,43 рази ($P<0,05$) стосовно норми. Показник КІ_{заг.} у цей період обстеження був в 2,1 рази вище норми ($P<0,001$).

Через 2 місяці з початку лікування, на тлі досягнутої клініко-біохімічної ремісії даної коморбідної патології ГБС відмічалася зниження концентрації ФНП α у крові у середньому в 1,55 рази та ІЛ-1 β – в 2 рази відносно вихідного рівня; коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-4 зменшився в 1,35 рази та ФНП α /ІЛ-4 в 1,3 рази відносно вихідного рівня, рівень КІ_{заг.} зменшився в 2,65 рази. У цей період обстеження показники ФНП α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП α /ІЛ-4 майже досягли верхньої межі норми, відповідно для кожного показника ($P>0,05$).

При проведенні статистичного аналізу встановлено наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між концентрацією ФНП α у крові та КІ_{заг.} у хворих на ХТГ в сполученні з ХНХ та Ож ($r=+0,692$), а також між ІЛ-1 β та КІ_{заг.} ($r=+0,685$). Це вказує на патогенетичну взаємозалежність стану мікроциркуляції у хворих зі сполученою патологією ГБС та Ож та ЦПК, зокрема підвищенням концентрації у крові прозапальних ЦК - ФНП α та ІЛ-1 β .

Таким чином, отримані дані свідчать, що у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож мають місце чітко виражені порушення з боку МЦР, які у патогенетичному плані можна пов'язати з дисбалансом ЦПК, в тому числі підвищенням вмісту прозапальних ЦК (ФНП α , ІЛ-1 β) у сироватці крові. Оскільки, відома висока чутливість печінки до дії прозапальних ЦК [3,4], можна вважати, що саме збільшення концентрації ЦК у сироватці патогенетично обумовлює тривале збереження порушень з боку МЦР.

Висновки:

1. До початку лікування хворі на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомованість, тяжкість у правому підбербер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3 - 4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною гі-

пербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і \square -ліпопротеїдів в сироватці крові, у частини хворих зростанням активності екскреторних ферментів ГТГП і ЛФ.

3. У хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож, виявляються чітко виражені функціональні та морфологічні порушення з боку МЦР, які охоплюють всі його відділи – судинний, внутрішньосудинний та позасудинний.

4. Встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікроциркуляції за показником $KI_{\text{заг}}$ та концентрацією ФНП α у крові ($r=+0,692$) і між $KI_{\text{заг}}$ та рівнем ІЛ-1 β ($r=+0,685$), що свідчить про наявність взаємозалежності та взаємообумовленість мікроциркуляторних та імунних порушень у патогенезі ХТГ, сполученого з ХНХ та Ож.

5. Отже, вважаємо доцільним в подальших роботах вивчити можливість включення до комплексної терапії пацієнтів з цією коморбідною патологією препаратів, що володіють імуноактивними властивостями, що водночас будуть позитивно впливати на стан МЦР.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / О.Я.Бабак // Здоров'я України. – 2007. – № 20 (1). – С.34-36.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т.Ивашкина. - М. : Мед. вести, 2002. - 416 с.
3. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В.С.Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 5. – С. 11-16.
4. Игнатов В.А. Провоспалительные цитокины и их связь с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами воспаления у больных хроническими гепатитами / В.А.Игнатов // Украинський терапевтичний журнал. – 2001. – Т.3, № 3. – С. 51-55.
5. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А.Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - №1. - С. 56 - 58.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач., А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
7. Мчледишвили Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. - Л.: Наука, 1989. – 295 с.
8. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М.Пасієшвілі, Н.М.Железнякова, Т.М.Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 6 (44). – С. 6-9.
9. Полуніна Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В.Полуніна, И.В.Маев // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63-71.
10. Селезнев С.А. Клинические аспекты микроциркуляции / С.А.Селезнев, Т.И.Назаренко, В.С.Зайцев. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
11. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.
12. Фоменко П.Г. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного безкам'яного холециститу на тлі хелікобактеріозу у поєднанні з ожирінням: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.н. спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / П.Г.Фоменко. – Луганськ, 2007. – 23 с.
13. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. Т. 1. / В.М.Фролов, Б.П.Романок, А.М.Петруня. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. - 194 с.
14. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - № 4 (10). - С. 4-12.
15. Чернух А. М. Микроциркуляция / А. М.Чернух, П. Н.Александров, О.В.Алексеев. - М.: Медицина, 1984. - 432 с.
16. Шаповалова І.О. Взаємозв'язок між морфологічними та функціональними показниками мікроциркуляторного русла та процесами перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 2. – С.104-108.
17. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G.Marino, H.J.Limmerman // Cur. Gastr. Reports. – 2007. – Vol. 3. – P. 38-48.
18. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M.Nesland // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - Vol. 28, №3. - P. 121 - 123.
19. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.

Надійшла 24.10.2009 р.

Рецензент: проф. А.Д.Савенко